

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle**
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
22 septembre 2005 (22.09.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/087258 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 38/48, A61P 17/00

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/000495

(22) Date de dépôt international : 2 mars 2005 (02.03.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
04290582.8 4 mars 2004 (04.03.2004) EP

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : SO-CIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR]; 42, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : LE LOUARN, Claude [FR/FR]; 59, rue Spontini, F-75116 Paris (FR).

(74) Mandataire : BOURGOIN, André; IPSEN - S.C.R.A.S., Direction de la Propriété Intellectuelle, 24, rue Erlanger, F-75781 Paris Cedex 16 (FR).

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

WO 2005/087258 A1

(54) Title: USE OF BOTULINUM TOXIN FOR PREPARING A DRUG FOR PREVENTING HAIR GROWTH

(54) Titre : UTILISATION DE TOXINE BOTULIQUE POUR PREPARER UN MEDICAMENT DESTINE A PREVENIR LA POUSSE DE POILS

(57) Abstract: The use of botulinum toxin for preparing a drug for preventing hair growth is disclosed. A cosmetic method for preventing hair growth is also disclosed.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet l'utilisation de toxine botulique pour préparer un médicament destiné à prévenir la pousse de poils. Elle concerne également une méthode cosmétique de prévention de la pousse de poils.

Utilisation de toxine botulique pour préparer un médicament destiné à prévenir la pousse de poils

La présente invention a pour objet l'utilisation de toxine botulique pour préparer un médicament destiné à prévenir la pousse de poils. Elle concerne également une méthode cosmétique de prévention de la pousse de poils.

Chez les personnes ayant de l'hypertrichose ou les femmes atteintes d'hirsutisme, la 5 pousse de poils représente une gêne importante. Par ailleurs, pour certaines personnes, notamment chez les femmes, la présence de poils sur certaines parties du corps est de toute façon perçue comme particulièrement inesthétique.

Il existe donc un besoin pour une méthode permettant de limiter de façon efficace et sans effets indésirables la repousse de poils chez les personnes mentionnées 10 précédemment.

L'objet de la présente invention est d'offrir une solution particulièrement efficace tout en étant dénuée d'effets secondaires.

La toxine botulique, en particulier la toxine botulique de type A (Dysport® commercialisé par Ipsen ou Botox® commercialisé par Allergan), est utilisée depuis les 15 années 80 chez l'homme pour le traitement de maladies / désordres divers et variés. Parmi les maladies / désordres pouvant être traités par la toxine botulique, on peut citer entre autres des désordres neuromusculaires (par exemple le blépharospasme, la spasticité de l'adulte ou de l'enfant ou encore le torticolis), la migraine, la douleur en général, des désordres urologiques (par exemple l'hypertrophie bénigne de la prostate, 20 la rétention urinaire ou l'incontinence), le diabète, l'hyperhidrose (ou transpiration excessive), l'hypersalivation ou même les rides.

Selon l'invention, de la toxine botulique est utilisée pour prévenir la pousse de poils chez une personne ayant de l'hypertrichose ou chez une patiente atteinte d'hirsutisme, ou alors chez des personnes saines ou ayant éventuellement de l'hypertrichose qui 25 souhaitent un traitement cosmétique pour prévenir la pousse de poils.

L'invention concerne donc en particulier l'utilisation de toxine botulique pour préparer un médicament destiné à prévenir la pousse de poils chez une personne ayant de l'hypertrichose ou chez une patiente atteinte d'hirsutisme.

L'invention concerne aussi une méthode de traitement cosmétique destinée à prévenir la poussée de poils chez une personne souhaitant un tel traitement, ladite méthode comprenant l'administration, au niveau de la zone à traiter, d'une composition pharmaceutique contenant de la toxine botulique en quantité efficace.

5 L'un des principaux avantages de l'invention réside dans l'effet relativement durable obtenu grâce à l'emploi de la toxine botulique. Ainsi, cet effet persiste d'une façon générale pendant au moins 3 ou 4 mois après l'administration de la toxine botulique (voire plus chez certains patients).

La toxine botulique utilisée pour la préparation d'un médicament selon l'invention sera 10 choisie parmi les toxines botuliques de type A (incluant notamment A1 et A2), B, C (incluant notamment C1 et C2), D, E, F et G. De préférence, elle sera choisie parmi les toxines botuliques de type A, B et F. Encore plus préférentiellement, elle sera choisie parmi les toxines botuliques de type A et B ; en particulier, il s'agira de la toxine botulique de type A (et plus particulièrement de toxine botulique de type A1).

15 Par ailleurs, la toxine botulique utilisée pour la préparation d'un médicament selon l'invention pourra se présenter sous forme d'un complexe comprenant la toxine botulique et d'autres protéines ou alors sous forme libre (i.e. libre de toute protéine la complexant).

20 Selon l'invention, le médicament préparé pourra notamment être une poudre lyophilisée comprenant la toxine botulique (auquel cas le médecin reconstituera la solution avec de l'eau ou une solution aqueuse saline avant de l'injecter au patient) ou encore une solution injectable comprenant ladite toxine.

25 Les considérations qui précèdent concernant la toxine botulique utilisée pour préparer un médicament selon l'invention et le médicament obtenu sont applicables *mutatis mutandis* à la toxine botulique utilisée pour la méthode de traitement cosmétique selon l'invention et à l'agent cosmétique utilisé pour mettre en œuvre ladite méthode de traitement cosmétique.

30 Le médicament préparé selon l'invention est destiné à être administré, par exemple par injection, au niveau des zones du patient affectées par la pilosité excessive qui auront été choisies par le médecin traitant, de préférence après que ces zones aient été rasées. De préférence, ces zones seront choisies parmi le groupe constitué par le visage, le thorax, l'abdomen, la région fessière, la région génito-crurale, les jambes et les bras.

Pour le traitement cosmétique, l'on pourra par exemple injecter une composition liquide ou semi-liquide ou encore un gel comprenant la toxine botulique au niveau des zones où l'épilation aura été ou sera ensuite réalisée. Alternativement, un patch contenant de la toxine botulique pourra être appliqué, ou bien une crème contenant de la toxine botulique répartie, au niveau de la zone à traiter.

De préférence, la zone du corps à laquelle la méthode de traitement cosmétique sera appliquée sera choisie parmi le groupe constitué par le torse (par exemple les seins), les jambes (par exemple les cuisses), les bras, les aisselles et le visage (par exemple les arcades sourcilières, la zone située entre les lèvres et le nez [c'est-à-dire la lèvre supérieure blanche], le menton ou les joues).

En ce qui concerne la voie d'administration du médicament ou du traitement cosmétique selon l'invention, l'homme du métier pourra envisager n'importe quelle voie d'administration adaptée ; toutefois, ladite voie d'administration sera de préférence choisie de façon à ce que la toxine botulique, une fois administrée, soit essentiellement répartie au niveau de l'épiderme des zones à traiter.

Bien entendu, les utilisations selon l'invention pourront également être employées pour effectuer des traitements thérapeutiques ou cosmétiques destinés à des animaux domestiques dont la pilosité serait excessive ou gênerait leur maître.

La dose de toxine botulique à prévoir selon la présente invention variera suivant l'âge et 20 le poids corporel du sujet à traiter ainsi que l'état de ce dernier, et il en sera décidé en définitive par le médecin ou le vétérinaire traitant. Une telle quantité déterminée par le médecin ou le vétérinaire traitant est appelée ici "quantité thérapeutiquement efficace".

A titre indicatif, pour la toxine botulique de type A1, la dose d'administration envisagée pour un médicament selon l'invention pourra être de 0,05 à 1 unités DL₅₀ de toxine botulique de type A1 par cm² de peau à traiter, de préférence de 0,1 à 0,5 unités DL₅₀ de toxine botulique de type A1 par cm² de peau à traiter et plus préférentiellement de 0,2 à 25 0,4 unités DL₅₀ de toxine botulique de type A1 par cm² de peau à traiter (par exemple environ 0,3 unités DL₅₀ de toxine botulique de type A1 par cm² de peau à traiter). Pour les toxines botuliques d'autres types, l'homme du métier adaptera la dose nécessaire 30 dans la mesure où il connaît l'activité thérapeutique relative de chacune de ces toxines botuliques par rapport à la toxine botulique de type A1. Les unités DL₅₀ sont couramment utilisées par le praticien utilisant la toxine botulique ; une unité DL₅₀ de toxine botulique correspond à la dose de toxine équivalente tuant 50% d'un groupe de 18 à 20 souris femelles Swiss-Webster pesant environ 20 grammes chacune.

Le terme “environ” fait référence à un intervalle autour de la valeur considérée. Tel qu’utilisé dans la présente demande, “environ X” signifie un intervalle de X moins 10% de X à X plus 10% de X, et de préférence un intervalle de X moins 5% de X à X plus 5% de X.

- 5 A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnées ici sont incorporées par référence.
- 10 L’exemple suivant est présenté pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doit en aucun cas être considéré comme une limite à la portée de l’invention.

EXEMPLE

Une patiente de 39 ans souhaite diminuer le duvet au niveau de sa lèvre supérieure. Une solution contenant 3 unités de Botox® (produit commercialisé par Allergan France ; la 15 solution est préparée selon les instructions du fabricant) est injectée dans l’épiderme de cette patiente, en plusieurs points situés juste au dessus du vermillon de sa lèvre supérieure, les 3 unités étant équitablement réparties sur la zone traitée. Au contrôle, 4 mois après, la patiente présente un duvet de la lèvre supérieure nettement plus léger.

REVENDICATIONS

1. Utilisation de toxine botulique pour préparer un médicament destiné à prévenir la pousse de poils chez une personne ayant de l'hypertrichose ou chez une patiente atteinte d'hirsutisme.
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le médicament préparé est destiné à prévenir la pousse de poils chez une personne ayant de l'hypertrichose.
3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le médicament préparé est destiné à prévenir la pousse de poils chez une patiente atteinte d'hirsutisme.
4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la toxine botulique utilisée est choisie parmi les toxines botuliques de type A, B et F.
- 10 5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que la toxine botulique utilisée est une toxine botulique de type A.
6. Méthode de traitement cosmétique destinée à prévenir la pousse de poils chez une personne souhaitant un tel traitement, ladite méthode comprenant l'administration, au niveau de la zone à traiter, d'une composition pharmaceutique contenant de la toxine botulique en quantité efficace.
- 15 7. Méthode de traitement cosmétique selon la revendication 6, caractérisée en ce que la toxine botulique utilisée est choisie parmi les toxines botuliques de type A, B et F.
8. Méthode de traitement cosmétique selon la revendication 7, caractérisée en ce que la toxine botulique utilisée est une toxine botulique de type A.
- 20 9. Méthode de traitement cosmétique selon l'une des revendications 6 à 8, caractérisée en ce qu'elle est appliquée à une zone du corps choisie parmi le groupe constitué par le torse, les jambes, les bras, les aisselles et le visage.
10. Méthode de traitement cosmétique destinée à prévenir la pousse de poils chez un animal domestique, ladite méthode comprenant l'administration, au niveau de la zone à traiter, d'une composition pharmaceutique contenant de la toxine botulique en quantité efficace.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/000495

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K38/48 A61P17/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 813 532 A (MAURER ARMIN) 8 March 2002 (2002-03-08) the whole document -----	1-10
A	ASADA-KUBOTA M: "INHIBITION OF HAIR GROWTH BY SUBCUTANEOUS INJECTION OF A SYMPATHETIC NEUROTOXIN, 6-HYDROXYDOPAMINE IN NEONATAL MICE" ANATOMY AND EMBRYOLOGY, SPRINGER INTERNATIONAL, BERLIN, DE, vol. 191, no. 5, May 1995 (1995-05), pages 407-414, XP000861802 ISSN: 0340-2061 the whole document ----- -/-	1-10

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- A• document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- E• earlier document but published on or after the international filing date
- L• document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- O• document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- P• document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- T• later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- X• document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- Y• document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- &• document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 June 2005

Date of mailing of the international search report

27/06/2005

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Durrenberger, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/000495

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>LE LOUARN C: "The plastic surgeon and the prevention of facial aging process!" ANNALES DE CHIRURGIE PLASTIQUE ET ESTHETIQUE. OCT 2003, vol. 48, no. 5, October 2003 (2003-10), pages 346-349, XP002287709 ISSN: 0294-1260 the whole document</p> <p>-----</p> <p>AZZIZ RICARDO: "The evaluation and management of hirsutism." OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, vol. 101, no. 5 Part 1, May 2003 (2003-05), pages 995-1007, XP002287710 ISSN: 0029-7844 the whole document</p> <p>-----</p> <p>WENDELIN DANIEL S ET AL: "Hypertrichosis." JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY. FEB 2003, vol. 48, no. 2, February 2003 (2003-02), pages 161-179 ; qui, XP002287711 ISSN: 0190-9622 the whole document</p> <p>-----</p>	1-10
A		1-10
A		1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/000495

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2813532	A 08-03-2002	DE 10043982 A1	14-03-2002
		CA 2356543 A1	05-03-2002
		FR 2813532 A1	08-03-2002
		GB 2368281 A	01-05-2002
		IT MI20011879 A1	07-03-2002
		US 2002028765 A1	07-03-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2005/000495

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K38/48 A61P17/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 813 532 A (MAURER ARMIN) 8 mars 2002 (2002-03-08) 1e document en entier -----	1-10
A	ASADA-KUBOTA M: "INHIBITION OF HAIR GROWTH BY SUBCUTANEOUS INJECTION OF A SYMPATHETIC NEUROTOXIN, 6-HYDROXYDOPAMINE IN NEONATAL MICE" ANATOMY AND EMBRYOLOGY, SPRINGER INTERNATIONAL, BERLIN, DE, vol. 191, no. 5, mai 1995 (1995-05), pages 407-414, XP000861802 ISSN: 0340-2061 1e document en entier ----- -/-	1-10

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité où cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

21 juin 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

27/06/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Durrenberger, A

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2005/000495

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	LE LOUARN C: "The plastic surgeon and the prevention of facial aging process!" ANNALES DE CHIRURGIE PLASTIQUE ET ESTHETIQUE. OCT 2003, vol. 48, no. 5, octobre 2003 (2003-10), pages 346-349, XP002287709 ISSN: 0294-1260 le document en entier -----	1-10
A	AZZIZ RICARDO: "The evaluation and management of hirsutism." OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, vol. 101, no. 5 Part 1, mai 2003 (2003-05), pages 995-1007, XP002287710 ISSN: 0029-7844 le document en entier -----	1-10
A	WENDELIN DANIEL S ET AL: "Hypertrichosis." JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY. FEB 2003, vol. 48, no. 2, février 2003 (2003-02), pages 161-179 ; qui, XP002287711 ISSN: 0190-9622 le document en entier -----	1-10

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2005/000495

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2813532	A 08-03-2002	DE 10043982 A1	14-03-2002
		CA 2356543 A1	05-03-2002
		FR 2813532 A1	08-03-2002
		GB 2368281 A	01-05-2002
		IT MI20011879 A1	07-03-2002
		US 2002028765 A1	07-03-2002